

2010年7月17日  
下午 11:35





# 馴服壓力

焦慮，讓人過度亢奮，是腦中的情緒系統被攪得一團糟。  
抑鬱，令人無助絕望，是腦中負責快感的通路受到阻斷。  
而這兩種全然不同的化學反應，其實都是由壓力所引起……

撰文／薩波斯基（Robert Sapolsky）

攝影／薩澤諾（James Salzano）

翻譯／潘震澤

過去幾世紀來，人類社會治療精神疾病的做法，有過相當大幅的變動。目前，操弄神經化學的藥物是最先進的療法；幾十年前，最有效且最熱門的做法，則是額葉切除術以及胰島素誘發昏迷；再往前數，就只有禁錮及沐浴一途。如果時序還要更早，那就進入收驚趕鬼的世界了。

人類社會對於精神疾病成因的看法，也有過改變。自從人類脫離了訴諸鬼神附身的說法之後，就花費大量力氣在爭辯這種疾病的成因究竟是先天帶來、還是後天造成。由於在精神疾病中，先天與後天因素的糾纏沒完沒了，因此那樣的爭論實在沒什麼意義。像是造成內心創傷之類的環境，幾乎絕對可以瓦解受害者的心

靈；然而某些人的生物特性，也註定要比其他人更容易受到環境的影響。反過來說，想要了解人類重大的疾病，基因絕對是重要的因子；但對雙生子而言，其中一位罹患了某種疾病，另一位也還有50%的機率不會發病。

很顯然地，生物組成的脆弱程度與環境的促成因子產生了互動；我在這篇文章裡，就要來探討這種互動進行的舞台之一，也就是引發壓力的外在因素與內在心靈反應的生物性，兩者之間的關係。近來，科學家對於壓力在焦慮及重鬱症這兩種最常見的精神疾病當中所扮演的角色，已有相當多的了解。根據美國國家精神健康研究院的資料，每年這兩種疾病都分別影響了將近2000萬的美國人。目前，許多研究

都著重於發展新一代的相關藥物，希望發現百憂解（Prozac）、威博馬（Wellbutrin）、煩寧（Valium）以及利眠寧（Librium）等藥物的改良產品，希望讓作用更快、藥效更長，或副作用更小。

同時，我們對於壓力的深入了解，也開啟了發展藥物的全新之道。這些不同的策略之所以有必要，只為了一個簡單的事實：縱使目前對於焦慮及抑鬱的治療，已有值得稱道的進展，但現有的藥物對許多人來說卻沒有效，或伴隨有太過嚴重的副作用。



### 對哺乳動物來說，壓力等同於激素的變化

在戰或逃的情況下，腎上腺素是真正持槍上陣的傢伙，糖皮質素則在後方繪製新型航空母艦藍圖。

這方面的研究所具有的應用價值，不只是用來治療或了解上述兩種疾病而已。目前，要確定某人患了焦慮或重鬱症的診斷界線，仍嫌武斷。經由對壓力的研究，也讓我們對於日常偶爾都會經歷到的焦慮及沮喪，有更多的認識。

#### 壓力是一種激素的變化

當身體處於恆定的平衡狀態，包括體溫、血中葡萄糖濃度在內的各種測量值，都會盡可能接近「理想」。所謂的壓力源，指的是使身體偏離恆定狀態的任何環境因子，而壓力反應則是一系列的生理適應，終究將重建身體的平衡狀態。這些反應主要包括從腎上腺分泌的兩種

激素：腎上腺素及糖皮質素。人體內與此相關的糖皮質素稱為皮質醇，又叫做氫皮質酮。

對一般哺乳動物來說，這一套激素的變化也就等同於壓力；由於身體遭受突發狀況的挑戰（好比逃避掠食者），而經常引起這些變化。腎上腺素和糖皮質素會調度能量供肌肉使用，增加心血管張力，使得氧的輸送更為快速，並關閉生長等非必要的活動。（這些激素作用的速度不同；在戰或逃的情況下，腎上腺素是真正持槍上陣的傢伙，糖皮質素則扮演在後方繪製新型航空母艦藍圖、以供戰事之需的角色。）

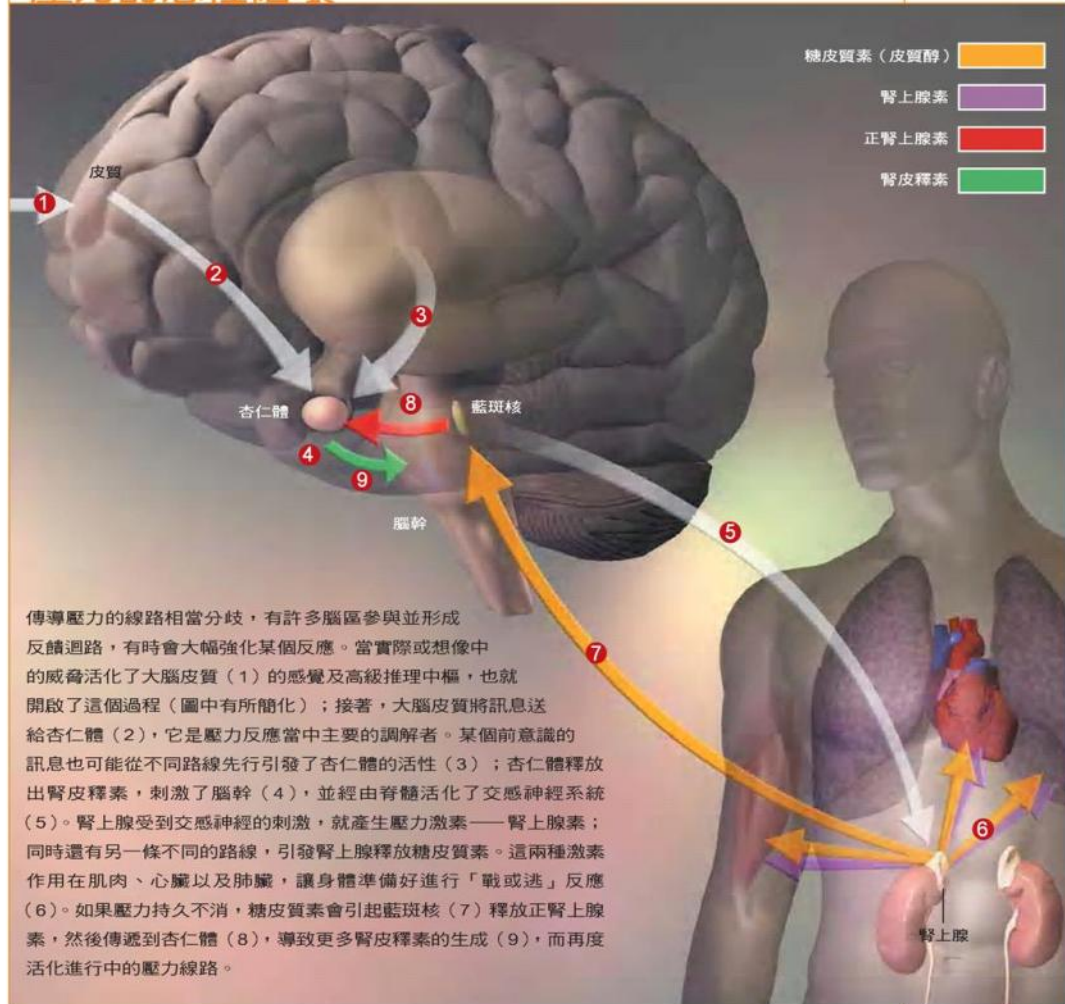
不過，身為靈長類的日子更不好過。靈長類的壓力反應不只受到實際發生的事情引發，就連單純的預期也可能造成壓力。如果下列判斷屬實：「這是條廢棄的暗巷，我得準備好用跑的」，那麼由預期所造成的壓力反應就極具適應價值；要是靈長動物（不管是不是人）長期下了錯誤的判斷，認為某個影響恆定的挑戰即將到來，那麼牠們也就落入了神經官能症、焦慮以及妄想狂的領域。

1950~60年代，這一行的先驅，像是美國華特利德軍事醫學中心的梅森（John Mason）、史丹佛大學的列文（Seymour Levine）以及洛克斐勒大學的韋斯（Jay Weiss）等人，著手鑑定了心理壓力的主要面向。他們發現，如果沒有發洩管道、沒有掌控感、沒有人情支援，同時事情也沒有好轉跡象的話，心理壓力就會更加嚴重。因此，接受一連串電擊的老鼠，如果一直有根木棒可以啃咬，就不那麼容易罹患潰瘍，因為牠有發洩的管道；如果說狒狒的攻擊性會使牠的階級地位上升而非下降，面對經常打鬥的情況，壓力激素就不會分泌得那麼多，因為牠感覺漸入佳境；當某人暴露在震耳欲聾的噪音之下，身邊隨時有個按鈕可

#### 對抗壓力

- 壓力在焦慮症及重鬱症的生成所扮演的角色，科學家已有許多認識；在美國，可能有多達4000萬個美國人受到焦慮及抑鬱這兩種毛病所苦。科學家也開始了解持續的壓力如何將焦慮轉變成抑鬱。
- 對於壓力背後的神經化學，研究人員已經有所了解，因此能夠提出新的思考方式來發展新藥。除了改進市場上現有的藥物之外，這些發現更導致全新的治療策略。
- 找出這些替代療法的重要性非比尋常，因為對許多患者來說，目前可用的醫藥並沒有助益。

## 壓力的惡性循環



按，並且相信那會降低音量的話，她的血壓也就不會升得那麼高，因為她感覺自己可以掌控整個局面。

如果說上述的緩衝裝置都不存在，而且壓力也持久不消，又會如何？反覆出現的挑戰會讓個體反覆表現出陣陣警覺，到了某個程度，這種警覺可能變得過於一般化，造成個體認為不管有沒有壓力的存在，都必須隨時維持警戒；因此，她也就落入焦慮的領域。另一種情形

是，長期的壓力可能讓人難以消受而產生無力感；同樣地，這種反應也會變得過於一般化，就算實際上她能夠當家做主，也感覺自己總是輸家。這麼一來，抑鬱也就上了身。

### 壓力導致焦慮

對焦慮來說，它似乎把腦中負責情緒的邊緣系統給弄得一團糟；其中有個負責察知懼怕並做出反應的構造，受到最大的影響，那就是杏

## 壓力如何導致抑鬱？

### 多巴胺減損

長時間接觸壓力激素，會耗損多巴胺的含量，而增加抑鬱的風險。多巴胺這個神經傳遞物是快感通路當中不可或缺的因素，這條通路有許多腦區的參與，包括前額葉皮質。



### 正腎上腺素減損

由於在長期壓力下，來自縫合核的刺激下降，藍斑核分泌的正腎上腺素也減少，注意力隨之下降。

### 血清張力素減損

壓力會降低從縫合核所分泌的血清張力素，縫合核藉此神經傳遞物與藍斑核及皮質聯繫。

### 海馬萎縮

壓力會造成海馬細胞死亡；有研究顯示，抑鬱患者的這個腦區要比正常人小上10~20%。這種缺失會導致記憶出現問題。

杏仁體。（有趣的是，杏仁體對於攻擊性也很重要，暗含了「攻擊性的根源其實是懼怕」這個事實；這樣的觀察所得，可以解釋大部份政治社交的行為。）

為了執行偵測威脅的工作，杏仁體接收了來自大腦最表層（皮質）神經元的輸入，而大腦皮質是處理高階層資訊之處。在這些輸入訊號中，有些來自處理感覺訊息的大腦皮質（包括專門辨認不同臉孔的區域），以及參與抽象聯想的額葉皮質。在焦慮的世界裡，這種聯想的方式，是將槍、劫機與沾了炭疽的信封歸在同一類。只要看到失火或是威脅的臉孔，就會激發杏仁體；甚至單純的一個念頭也都有可能。

杏仁體還能夠接收不經過大腦皮質的感覺訊息，結果會發生的情況是，當我們還不曉得有刺激存在時，由前意識所感覺到的威脅就已經活化了杏仁體。我們可以想像某個有過創傷經驗的人，在一群聊得很開心的團體當中，突然間覺得自己緊張起來，心跳加速；過了好一陣

關於作者

薩波斯基是美國史丹佛大學生物科學及神經學教授，兼非洲肯亞國立博物館研究員；他在肯亞研究野生狒狒族群已有20年歷史。他於1984年在美國洛克斐勒大學取得神經內分泌學博士學位，研究興趣包括神經死亡、基因治療以及靈長類生理學。

子，她才察覺到身後那個與人談話的男子，與曾經侵犯過她的人聲音相近。

接下來，杏仁體與一系列的腦區有了接觸，並大量使用一種叫做腎皮釋素（CRH）的神經傳遞物。其中一組神經細胞從杏仁體投射到中腦及腦幹當中控制自主神經系統的部份，屬於演化上古老的構造。自主神經系統這個神經細胞網路所投射的身體部位，一般不經我們意識的控制（譬如心臟）。該系統有一半是交感神經系統，負責「戰或逃」；只要有威脅活化了杏仁體，交感神經系統馬上就會指揮你的腎上腺分泌腎上腺素，造成你心跳加速、呼吸變淺、感覺變敏銳等。

杏仁體也會將訊息傳回額葉皮質。除了進行前述抽象聯想的功能外，額葉皮質也會幫忙判斷輸入的訊息，並根據評估結果引發適當的行為。因此，我們所做的決定經常受到情緒左右，也就不讓人訝異。不只如此，杏仁體也有神經投射到感覺皮質，這也部份解釋了為什麼我們處於某種情緒狀態時，感覺特別鮮明，或是為什麼遭受過創傷的人，會出現感覺的記憶（現場突然重現）。

### 壓力、杏仁體與記憶

無論杏仁體是否主導了這種強烈的重返現場感，它顯然與某種記憶有關。記憶有兩種主要的型式：「宣示或外顯型記憶」，與事實、事件或聯想有關；「內隱型記憶」則有好幾種角色，其中包括程序記憶，像是記得怎麼騎自行車或在鋼琴上彈出一段樂曲等，同時還牽涉到恐懼感，就像前述女子對兩個相似的聲音產生反應卻不自知。在那種情況下，杏仁體及交感神經系統的活化，反映了內隱型記憶並不需要意識的參與。

研究人員已開始有所了解，承受反覆出現的壓力之後，如何形成這種讓人害怕的記憶，又怎麼樣變得過於普遍化。這方面認識的基礎來自於針對宣示型記憶的研究，這種記憶很可能位於腦中的海馬。當某些群落的神經細胞彼此一再相互溝通之後，記憶也就成形；這種溝通

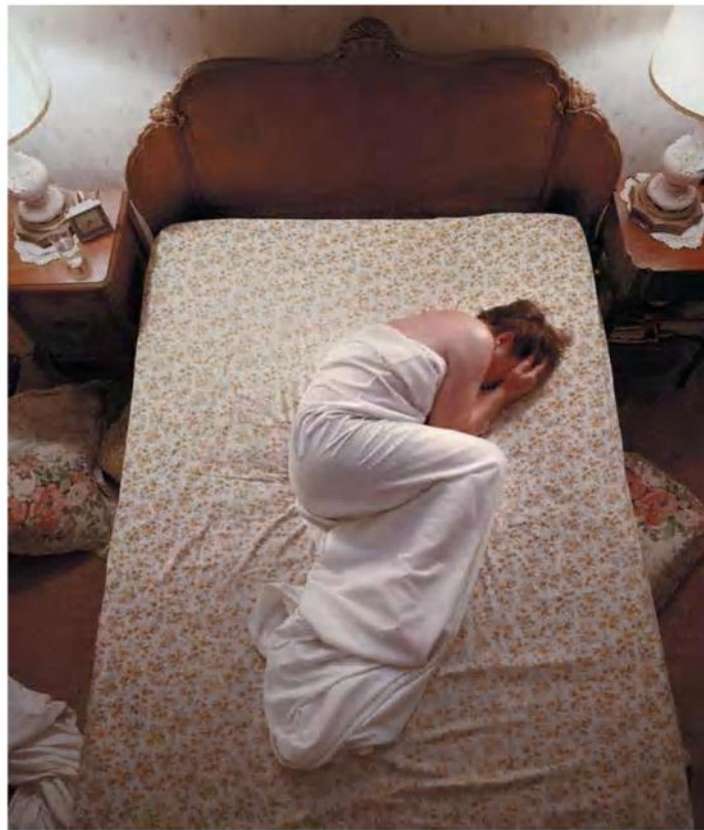
ALFRED T. KWAIJAN

都伴隨著神經傳遞物的釋放，也就是由越過神經元之間空隙（稱為突觸）的化學信使而達成。反覆刺激一組神經元會強化突觸之間的聯繫，這種現象稱為「長期增益」（long-term potentiation, LTP）。

美國紐約大學的拉度（Joseph LeDoux）發現，將老鼠反覆置於引發懼怕的環境，會在牠的杏仁體中引發長期增益。任職印度邦加羅爾市國立生物科學中心的查達吉（Sumantra Chattarji）將這項發現做了進一步的延伸；他發現處於壓力下的老鼠，其杏仁體神經元會長出新的分支，可與其他的神經元有更多接觸。結果是，任何能引發懼怕的情境細節，都會造成杏仁體的神經元更加興奮。好比說有位在夜間多次遭劫的受害人，只要跨出家門口就可能出現焦慮及恐懼的感覺，就算是在光天化日之下也一樣。

拉度提出了一個吸引人的模型，將這些變化與某些焦慮所具有的特徵扯上關係。如前所述，海馬在宣示型記憶上扮演重要的角色；其中與抑鬱具有相關的現象是：接觸糖皮質素會損害海馬的長期增益，甚至造成該處神經元的退化。這個現象與杏仁體對壓力的反應正好相反：嚴重的壓力會傷害海馬，使得事件本身有意識的外顯記憶無法成形；反之，杏仁體當中內隱型記憶的裝置，則隨著神經元新的分支以及增強的長期增益而得到促進。在後續發生的情況，杏仁體可能對於前意識的訊息產生反應，但是有意識的自覺或記憶卻一直不出現。根據拉度的說法，沒來由的焦慮，很可能就是由這個機制所造成。

有趣的是，這些構造上的變化部份是由腎上腺分泌的激素造成的，其源頭來自與大腦距離相當遠的地方。如前所述，杏仁體感知壓力的存在後，終究會導致腎上腺素及糖皮質素的分泌。接著，糖皮質素會活化腦中一個稱為藍斑核的所在；藍斑核的神經又再投射回杏仁體，並利用正腎上腺素這個神經傳遞物（與腎上腺素是近親）強烈興奮了杏仁體，使其釋放出更多的腎皮質素，導致更多糖皮質素的分泌。心



靈與肉體之間的惡性循環於焉形成。

#### 平息焦慮的藥物

在對壓力與焦慮之間的互動有所了解之後，也就開啟了新療法之路，其中有些深具潛力。這些藥物並不一定會比現有的更好或更安全，而是說，如果發展成功的話，可以提供醫生更多的選擇。

現有的藥物確實也針對了壓力系統的某些層面進行作用；像是煩寧及利眠寧這類溫和的鎮定劑，屬於一類稱為「苯二氮平」的化合物。它們的部份作用是放鬆肌肉，同時也抑制了藍斑核通往杏仁體的興奮性投射，因此降低了杏仁體動員自主神經系統的可能性。最終的結果，則是有個放鬆的身體；身體不那麼急躁了，代表腦子也就不那麼焦慮。不過，苯二氮平類的藥物雖然有效，卻有鎮靜及成癮的作用，目前有相當多研究的重點，是尋求毛病較少的藥物類型。

研究人員在尋找替代性藥物時，將目標放在藍斑核及杏仁體上游的壓力反應。由於腎上腺素會活化迷走神經（腦神經的分支之一，屬於自主神經），迷走神經在腦中的投射區，接著又會刺激杏仁體；某個新療法的作用機制，就是降低腎上腺素對迷走神經的刺激。

像腎上腺素一類的化學信使，靠著與目標細胞表面的特殊受體結合，以產生作用。受體的構造形狀使得它只能接受某一類型的信使，就好比鑄模只能與受鑄之物契合，是一樣的道理。不過藉由合成假冒的信使，科學家可以阻斷身體裡一些天然傳訊者的活性。

有一種稱為「β阻斷劑」的藥物，可以與某一類腎上腺素的受體接合，而防止真正的腎上腺素傳遞任何訊息。長久以來，β阻斷劑就是用來降低由於交感神經過於興奮而導致的高血壓及怯場感；不過，美國加州大學爾灣分校的凱希爾（Larry Cahill）以及麥高（James McGaugh）發現，這種藥物也可以讓受試者不那麼容易記得讓人難過的事件或故事。有些醫師（好比哈佛大學的皮特曼）根據凱、麥以及其他人的研究結果，嘗試將β阻斷劑給予遭受嚴重創傷的人，希望能夠阻斷「創傷後壓力失調」的形成。



**焦慮，就像是無可救藥的情緒亢進，而重鬱症，則顯現出無助、絕望、無法做任何事情的虛脫感以及喪失快感。因此兩者需要不同的醫療策略。**

還有其他的治療法則想辦法作用在杏仁體本身。如前所述，杏仁體原本只是對於引人注意的事件產生反應，到後來轉變成長期的過度興奮，其中可能有記憶形成以及新突觸的生成。我的實驗室所探討的，就是這些變化背後的分子生物學。由於長期壓力對於海馬以及杏仁體當中的突觸形成有相反的作用，因此我們想知道在這兩個區域當中，受到壓力影響而開啟或關閉的基因組態，會有什麼不同。接下來，我們的目標是阻斷這些變化，方式是將新的基因

引進杏仁體，藉由新基因產生的蛋白質，來抑制壓力下所生成的突觸。在這項研究裡，我們使用經改造而無害的病毒，將基因引進杏仁體（參見延伸閱讀1）。

另外一個同時針對焦慮以及抑鬱的治療策略，是把目標放在腎皮釋素，也就是杏仁體將訊息傳向他處所使用的神經傳遞物。科學家根據他們對於腎皮釋素及其受體構造的了解，發展出一種可與受體結合、並且造成阻斷的替代化學藥品。美國艾萊利大學的戴維斯（Michael Davis）以焦慮的大鼠模型進行研究，他把大鼠放入之前曾經遭受電擊的籠子裡，老鼠會因為焦慮而靜止不動，若以這類替代化合物做前處理，則能更有效降低焦慮。

#### 壓力導致抑鬱

焦慮的感覺可以像是無可救藥的情緒亢進，反之，重鬱症的特徵則是無助、絕望、無法做任何事情的虛脫感（精神性運動遲滯），以及喪失快感。因此之故，抑鬱具有不同的生物特性，也需要不同的醫療策略。不過，抑鬱與壓力之間也有關聯，而且證據相當充份。首先，心理壓力會有失去控制以及預期性的感覺，這對抑鬱來說也是個正確的描述；其次，在抑鬱

這個毛病的發生早期，每次抑鬱發作之前似乎都會有重大的壓力事件發生；最後，用來控制像風濕性關節炎這種病症的糖皮質素，可能引起抑鬱。

壓力引發抑鬱的方式之一，是作用於腦中負責情緒及快感的通道。一開始，長期接觸糖皮質素會造成藍斑核神經元當中正腎上腺素的含量下降，這很可能代表該動物（或人）會變得較不專心、警覺性下降、較不愛動，於是就出現了精神性運動遲滯。

## 四種全新的治療策略



**P物质** 這個化合物在有疼痛感及壓力下釋放，作用於遍佈中樞神經系統的神經激肽受體，只不過與其他壓力相關區域相比，杏仁體及藍斑核這兩處（圖中特別標出）的含量特別高。目前的研究（包括一項臨床試驗）顯示，阻斷P物质的作用可能降低焦慮及抑鬱，不過另一項臨床試驗則不支持這項發現。



**腎皮釋素（CRH）** 這個由杏仁體所釋放的激素引發了一連串的壓力反應。目前的研究包括試著阻斷位於腦幹的腎皮釋素受體；少了來自腎皮釋素的訊息，腦幹就不會引起交感神經的興奮，因此也就防止了腎上腺釋出腎上腺素。這種阻斷可以同時降低焦慮及抑鬱。



**腦源神經營養因子（BDNF）** 這個物質對於神經細胞的新生十分重要。研究人員將BDNF注入腦中，希望能夠對抗糖皮質素對於海馬的神經新生所具有的不良作用，因此維繫了健康的記憶功能，並避免抑鬱患者腦中的海馬出現萎縮。



**基因治療** 這項治療能將全新的基因引進腦中特定部位，由這些基因生成的蛋白質，能夠恢復或防止壓力的作用。目前研究的目標，在於找出杏仁體當中有哪些基因在壓力下會受到活化。引進新的基因來抑制杏仁體中不受歡迎的神經分支，或可消除壓力所引發的焦慮。對抑鬱而言，目的則有所不同：在海馬當中引進的基因所產生的蛋白質，將能分解糖皮質素，而避免神經細胞受到傷害，以及記憶的缺失；這些都可能伴隨抑鬱出現。

持續的壓力也會降低血清張力素的含量，以及額葉皮質中血清張力素受體的數目；血清張力素除了其他的作用外，對於情緒及睡眠週期的調節也可能相當重要。抵達額葉皮質的血清張力素通常來自中腦的縫合核，而該構造與藍斑核之間也會互相作用。讀者或許已經看出接下來我要談的：正常情況下，血清張力素會刺激藍斑核分泌正腎上腺素；當血清張力素的量變少之後，正腎上腺素的分泌也跟著變少，使得先前由於糖皮質素無止盡的轟炸造成的正腎上腺素短缺情況更形惡化。

壓力對於多巴胺這條快感通路的影响方式，乍看起來似乎與直覺不合。溫和與短暫的壓力，以及隨後出現的糖皮質素，增加了快感通路當中多巴胺的釋放；這條通路從中腦的腹被蓋區通往前腦的伏核以及額葉皮質。在溫和或

短暫的壓力下，個體接受了短暫且不那麼嚴格的挑戰，此時擁有多巴胺，可製造出幸福的感覺。對人類或老鼠而言，這種情況所伴隨的工作是不那麼簡單，但成功的希望還滿大的；換句話說，那就是我們一般所說的「刺激」。只不過在長期接觸糖皮質素之下，多巴胺的生成受到抑制，快樂之感也就逐漸消逝。

杏仁體與抑鬱似乎也有關聯，這點並會不讓人感到訝異。美國國家精神健康研究院的德瑞維茲（Wayne Drevets）報告說，從腦部造影可以看出，抑鬱症患者的杏仁體對於悲傷臉孔要比憤怒臉孔的反應來得強。還有，焦慮時出現的自主神經興奮性增強（相信是由杏仁體所主導），也經常出現在抑鬱患者的身上。這個現象乍看之下讓人有些困惑，因為焦慮的特徵是出現一發不可收拾的戰或逃訊號，反之，抑



鬱看起來則像是呆滯不動；只不過抑鬱表現出來的無助，並非安靜、被動的狀態，他們內心的恐懼，可是鮮活、刺痛、耗費體力、讓人分心且疲憊不堪的。抑鬱的傳統概念之一，是它代表了向內的攻擊性，一場全然在內部進行的巨幅情緒爭戰；該病症的生理資料也支持了這個說法。

#### 壓力阻礙記憶細胞的新生

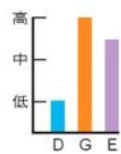
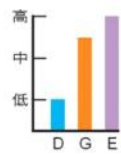
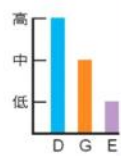
同時，壓力也會作用在海馬；影響所及，就可能造成了抑鬱症的一些顯著特徵，好比學習障礙及記憶困難。我在前面解釋過，壓力及糖皮質素能攪亂記憶於海馬的成形，並造成海馬神經元萎縮，喪失部份的分支。1980年代，包括我在內的好些實驗室發現，糖皮質素能殺死海馬的神經細胞，或是在遭逢癲癇或心跳停止這些對神經系統的威脅時，減弱神經細胞存活的能力。

壓力甚至還會阻礙新的神經細胞生成。事實上，成年人的腦神經還能夠製造一些新的神經細胞，這一點與長久以來的信念相反。這項革命性的觀念是過去10年間才出現的，雖然其中某些發現還有所爭議，但我們已很清楚：許多成年動物（包括人在內）腦中的嗅球及海馬確有新神經元的形成（參見32頁〈腦子，請自行修復！〉）。包括學習、運動以及加強環境變化等做法，都刺激了海馬當中的神經細胞新生；不過，壓力及糖皮質素卻造成抑制。

一如預期，抑鬱症伴隨著宣示型記憶的缺失，這項缺失不只是記不清楚新近發生創傷的細節，同時連日常生活、工作及學習上一般宣示型記憶的形成，也會受到干擾。最近有驚人的醫學文獻顯示，罹患重鬱症多年的病患，腦中海馬的體積要比對照組的健康人士小上20~30%。並沒有什麼證據顯示先天擁有較小海馬的人容易罹患抑鬱；反之，海馬體積的縮小似乎是由於抑鬱而產生的缺失。

目前，我們還不清楚海馬體積的縮小，是由於神經細胞萎縮、死亡，或是無法產生神經新生所造成。讓人難過的是，在抑鬱症痊癒之

在長期壓力下，焦慮將轉變成抑鬱，多巴胺（D）、糖皮質素（G）及腎上腺素（E）的含量也隨之變化（如圖表）。如果某隻老鼠曉得按下槓桿以避免電擊，牠可以因為能掌控局勢而感到快樂（1）。不過，如果槓桿不再有效，老鼠就進入焦慮的狀態，拼命嘗試不同的方法想要避免電擊（2）。等到老鼠發現再也找不回應付之道，消極及抑鬱就會取代高度警覺的狀態（3）。



後，這種海馬體積的縮小以及至少某些認知功能的缺失，仍然存在。（學習與記憶功能是否需要新的神經元生成，仍具高度爭議性，因此，我們也還不清楚要是神經新生受到抑制，是否會造成認知的障礙。）

糖皮質素可能藉由抑制了一種稱為「腦源神經營養因子」（BDNF）的化合物，來對海馬造成作用，而BDNF可能有助於神經新生。一些已知的抗抑鬱藥增加了實驗動物腦中BDNF的含量，並且刺激了海馬的神經新生。這樣的結果讓一些科學家提出臆測：由於壓力抑制了神經新生，並且降低了BDNF的量，因此引起了抑鬱症的情緒症狀。我個人認為，將海馬功能的改變與這種疾病的各種面向都扯上關係，未免有一些牽強；不管怎麼說，海馬

ALFRED T. KAWAJIAN

的這些改變對於重鬱症常見的嚴重記憶缺失來說，很可能扮演著重要的角色。

#### 治療抑鬱的新藥

目前使用的這一代抗抑鬱藥增加了血清張力素、多巴胺及正腎上腺素的含量，還有非常多進行中的研究，尋求發展這些藥物更有效的類型。不過，一些更新穎的治療所針對的步驟，與壓力及抑鬱之間的互動關係更為緊密。

毫不令人訝異的是，這些研究有的集中在糖皮質素的作用；譬如好些安全、經核准用於臨

不久以後就會出現。

研究人員運用阻斷受體的相同策略，降低了P物質這種神經傳遞物的作用；P物質會作用於神經激肽-1 (NK-1) 的受體。1990年代初期，研究人員發現與NK-1結合的藥物預防了某些層面的壓力反應。在某項藥物測試及好些動物實驗中，P物質都具有抗抑鬱劑的作用。

其他的做法則針對海馬而來。有些研究人員將BDNF注入大鼠腦中，以對抗糖皮質素對於神經新生的抑制作用。我的實驗室則使用基因療法來保護大鼠的海馬免受壓力的影響，與

### 名噪一時且飽受爭議的墮胎藥RU486， 能夠阻斷糖皮質素與其位於腦中的重要受體結合， 對於治療重鬱症患者有很大的幫助。

床的藥物（為了其他目的），可暫時阻斷腎上腺裡糖皮質素的生成，或是阻斷糖皮質素與其位於腦中的重要受體結合。有意思的是，主要用來阻斷糖皮質素受體的化合物是RU486，這種藥物因具有阻斷子宮內黃體激素受體的能力，被當成「墮胎藥」使用而名噪一時，且飽受爭議。加拿大馬吉爾大學的墨菲（Beverly Murphy）、加州大學舊金山分校的沃考維茲（Owen Wolkowitz）以及史丹佛大學的夏茲博格（Alan Schatzberg）的研究指出，RU486這種抗糖皮質素藥物對於一批重鬱症患者有用，這些人體內擁有極高含量的糖皮質素。由於這一批抑鬱症患者對於較傳統的抗抑鬱藥，通常表現最大的抗藥性，因此上述發現也更讓人興奮。

另一項治療策略針對的是腎皮質素。一如焦慮症，抑鬱通常都會有個反應過度的杏仁體以及交感神經系統，而腎皮質素是杏仁體與交感神經進行溝通的主要神經傳遞物；再者，將腎皮質素注入猴子的腦中，可引起類似抑鬱的症狀。這些發現促使了某些研究的進行，試圖了解腎皮質素受體的阻斷劑是否具有抗抑鬱的作用；結果看來是有的，這一類的藥物很可能在

我們在杏仁體所做的工作類似（目的是防止焦慮）。這些引進的新基因會受到糖皮質素的誘發，一旦活化表現之後，就會製造能夠分解糖皮質素的酵素，結果是阻斷了糖皮質素的有害作用。目前，我們正以動物進行這種療法，看是否有用。

我想目前已經很清楚，焦慮與抑鬱彼此相關；只不過一方處於隨時警戒、另一方則處於長期無助的狀態，看起來似乎相當不同。那麼，壓力在什麼時候引起其中一種、而不是另外一種呢？這個問題的答案似乎是由壓力期間的長短而定。

#### 連續的壓力：由焦慮變抑鬱

假想有隻老鼠接受訓練按下某根槓桿，以避免遭受偶爾出現的微小電擊，同時牠也已精通此道。接著，這隻老鼠被放進另外一個也有槓桿的籠子；由於牠對自己的技巧深具信心，因此可能活化了通往額葉皮質的多巴胺通路而引起快感。在這種情況下，糖皮質素的分泌適量且短暫，因此促進了多巴胺的分泌。

在這樣的情況下，假設槓桿的連線給拆掉了，壓下桿子不再能夠避免電擊。一開始，這





個改變使得老鼠急於尋求新的應付之道，以避免電擊，因此造成老鼠處於高度警覺的狀態。牠會不斷壓下槓桿，瘋狂地想要重拾控制權；這就是焦慮以及反覆、無規律嘗試以因應壓力的本質。從生理而言，這種狀態的特徵包括交感神經系統的腎上腺素以及藍斑核的正腎上腺素投射出現大幅活化，同時還有糖皮質素分泌量會適度增加。

隨著電擊的持續進行，老鼠發現每次嘗試因應都沒有用，於是出現了轉變：壓力反應變成由高濃度的糖皮質素所主導，而非由腎上腺素及自主神經系統；後者主要控制即時性的戰或逃反應。腦化學也開始接近抑鬱的狀態：主要

**焦慮與抑鬱都是由壓力引起，但症狀卻又相當不同。**

**那麼，壓力何時導致焦慮、何時又導致抑鬱呢？問題的答案似乎是由壓力的時間長短而定。**

的神經傳遞物逐漸耗盡，動物也變得不再嘗試因應，牠已經學會了無助、被動以及退縮。如果說焦慮是劈啪作響、嚇人的灌木叢火災，那抑鬱就是蓋在上頭、使火勢窒息的厚重毛毯。

#### 基因也是焦慮與抑鬱的成因

在本文結尾，我並不想帶給人焦慮及抑鬱「全部」或「只是」與壓力有關的印象，很顯然實情並非如此，這兩種疾病也都具有大幅的基因成份。基因攜帶的編碼當中有多巴胺、血清張力素以及糖皮質素的受體，同時也包括了合成及分解這些化學信使的酵素、從神經突觸將化學信使除去的唧筒，以及像BDNF一類的生長因子等。

只不過，這些基因的影響也不是必然的；如果某人罹患了某種嚴重的精神疾病，別忘了，他的同卵雙生手足也只有50%的機會發病。基因的影響似乎與容易染病與否關係更大，裡頭牽涉到腦袋與身體如何對某些環境產生反應，包括遭受壓力之後，腦與身體重新取得平衡的速度。

人生經驗對於我們如何因應具有壓力的環境也有影響，同時這份影響出現的時間可是出奇的早。雌鼠在懷孕時所承受的壓力大小，會影響到有多少糖皮質素通過胎盤抵達胎兒；胎兒接觸了這種糖皮質素，就會改變成年後海馬的構造及功能。將新生仔鼠與母鼠分離好一段時

間，也會增加這些老鼠成年後腎皮質素的含量。心理生物學的巨擘列文，以20世紀美國小說家福克納（William Faulkner）寫的一句話點出重點：「過往之事並未消逝，它甚至還沒有成為過去。」

了解壓力在精神疾病當中扮演的角色，可帶來許多好處，那讓我們認清：就算有人遺傳了焦慮或抑鬱這種不幸疾病的基因，也並沒有被判無期徒刑；同時它還提供了一些新療法的方向，可能幫助數以百萬計的患者。我們只要想到在生物學上，這些疾病與情緒的「正常」層面其實是個連續體，也就曉得這些發現不只是針對「他們以及他們的疾病」，而是與我們所有人的日常生活息息相關。或許更重要的是，這種洞見還背負了一種對社會的責任，也就是說，我們得為世上一大批人尋找治療之道；這些人學會了必須隨時警覺並小心戒備，不然他們就會隨時感到無助。 SA

潘震澤 美國韋恩州立大學生理學系研究學者。近期譯作有《睡眠的迷人世界》、《DNA圖解小百科》、《生命的線索》等。

#### 延伸閱讀

1. **Gene Therapy in the Nervous System.** Dora Y. Ho and Robert M. Sapolsky in *Scientific American*, July 1997.
2. 《為什麼斑馬不會得胃潰瘍？》薩波斯著，潘震澤譯；遠流，2001。
3. **The End of Stress as We Know It.** Bruce McEwen, with Elizabeth Norton Lasley. Joseph Henry Press, Washington D.C., 2002.
4. **Better Than Prozac.** Samuel H. Barondes. Oxford University Press, 2003.1.4.